

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-105611

(43)Date of publication of application : 11.06.1985

(51)Int.Cl.

A61K 9/48
// A61K 31/455
C07D211/90

(21)Application number : 58-214455

(71)Applicant : NIPPON CHEMIPHAR CO LTD

(22)Date of filing : 14.11.1983

(72)Inventor : OBARA TATSUKI
OKAZAWA HEIICHI
KONDO SEIJI
KUROSAKI RYOZO
YAMASAKA HEINOJIYOU

(54) SOFT CAPSULE OF NIFEDIPINE

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled capsule having improved light stability, obtained by coating an inner solution comprising three components of nifedipine, a specific polyalkylene glycol and polyvinyl pyrrolidone, and a colorant to absorb light rays in a specific wavelength range with skin of capsuling agent.

CONSTITUTION: An inner solution comprising at least three components of 1pt.wt. nifedipine, 10W50pts.wt. polyalkylene glycol (e.g., polyethylene glycol 300) having 200W600 average molecular weight, and 0.1W5pts.wt. polyvinyl pyrrolidone, and a colorant (e.g., red 102) to absorb light rays having 230W550nm wavelength range is coated with skin of capsuling agent containing dye and/or opacifying agent (e.g., titanium dioxide) to give soft capsule of nifedipine. Nifedipine is easily decomposed optically, but decomposition of nifedipine by light can be effectively decomposed by adding the colorant to the inner solution itself.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-105611

⑬ Int. Cl.⁸

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)6月11日

A 61 K 9/48
A 61 K 31/456
C 07 D 211/90

6742-4C

7138-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 ニフェジピン軟カプセル剤

⑯ 特 願 昭58-214455

⑰ 出 願 昭58(1983)11月14日

⑱ 発 明 者	小 原	龍 己	小山市駅前町4-24-1
⑱ 発 明 者	岡 沢	平 一	小山市間々田1380-7
⑱ 発 明 者	近 藤	誠 次	埼玉県北埼玉郡大利根町旗井10-41
⑱ 発 明 者	黒 崎	諒 三	茨城県稲敷郡牛久町牛久1137-47
⑱ 発 明 者	山 坂	平 之 熊	茨城県稲敷郡牛久町牛久1137-47
⑲ 出 願 人	日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号		
⑳ 代 理 人	弁理士 柳 川 泰 男		

明 細 書

1. 発明の名称

ニフェジピン軟カプセル剤

2. 特許請求の範囲

1. ニフェジピンを含有する内容物を、染料および／または不透明化剤を含むカプセル剤皮に被覆させてなる軟カプセル剤において、

該内容物が、ニフェジピン1重量部、平均分子量2000～8000のポリアルキレングリコール10～50重量部およびポリビニルピロリドン0.1～5重量部からなる少なくとも三成分を有し、かつ230～550nmの波長領域の光を吸収する着色剤を含有することを特徴とするニフェジピン軟カプセル剤。

2. 着色剤が食用色素であり、かつ内容物が食用色素を0.01～8重量%の範囲で含有することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

3. 着色剤が食用色素赤色102号であり、かつ内容物が該色素を0.01～1重量%の範囲で

含有することを特徴とする特許請求の範囲第2項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

4. カプセル剤皮が、230～550nmの波長領域の光を吸収する染料を0.3～5重量%の範囲で含有することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

5. カプセル剤皮が、不透明化剤を0.3～5重量%の範囲で含むことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

6. 内容物が、平均分子量200～600のポリアルキレングリコールを20～30重量部の範囲で含有することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

7. 内容物が、トコフェロールを0.001～0.1重量%の範囲で含有することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のニフェジピン軟カプセル剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、長期保存されてもニフェジピンが安定に保持される新規なニフェジピン軟カプセル

剤に関するものである。

従来より、ニフェジピン[1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2'-ニトロフェニル)-3,5-ジカルボメトキシピリジン]は、冠血管拡張作用を有することが知られており、狭心症発作等の治療に使用されている。狭心症等を患っている患者においては通常、狭心症発作を予知することができないため、ニフェジピンからなる薬剤は患者自身が容易に所持でき、発作の際には患者自身によって簡単に服用でき、しかも迅速かつ確実にその効果を発現するものであることが要求されている。

しかしながら、上記ニフェジピンは光分解により、[2,6-ジメチル-4-(2'-ニトロフェニル)-3,5-ジカルボメトキシピリジン]なる分解生成物を生じやすいとの欠点がある。このようにニフェジピンは光に対して極めて不安定であるため、薬剤とした場合には長期間の保存が困難であるという製剤化上の問題があった。かかる問題を解決するために従来より多くの研

究がなされており、たとえば特開昭55-22645号公報には、染料として食用着色剤を分散含有するカプセル皮膜で包囲されてなるニフェジピン軟カプセル剤が開示されている。また、特開昭58-121211号公報には、ニフェジピンを含む成分が不透明化剤を含有するカプセル内に封入されてなるニフェジピン軟カプセル剤が開示されている。

本発明者は、ニフェジピンの有する上記のような問題点が解消されたニフェジピン製剤を開発すべく研究を重ねた結果、内容積自体に230～560nmの波長領域の光を吸収する着色剤を含有させることにより、ニフェジピンの光による分解を更に効果的に阻止できることを見出し、本発明に到達したものである。

すなわち、本発明は、ニフェジピンを含有する内容積を、染料および/または不透明化剤を含むカプセル皮膜に被包させてなる軟カプセル剤において、該内容積が、ニフェジピン1重量部、平均分子は200～600のポリアルキレングリコ-

ル10～50重量部およびポリビニルピロリドン0.1～5重量部からなる少なくとも三成分を有し、かつ230～560nmの波長領域の光を吸収する着色剤を含有することを特徴とするニフェジピン軟カプセル剤を提供するものである。

本発明は、カプセル剤中に染料および不透明化剤のうちの少なくとも一方を含有させ、かつニフェジピンからなる内容積自体にも適量の着色剤を含有させたことを特徴とするものであり、本発明の軟カプセル剤は広範囲に渡って光に対して耐透過性とされるために、ニフェジピンの光による分解または発変を効果的に防ぐことができる。

すなわち本発明においては、ニフェジピンの光分解を引き起こす波長領域の光は、まず上記カプセル剤皮膜に含まれる染料および/または不透明化剤によって吸収あるいは散乱される。さらに、この光がカプセル剤皮膜中で吸収あるいは散乱されずにカプセル剤皮膜を透過した場合には、内容積中の着色剤により吸収されることになる。従って、本発明によればニフェジピンの光分解を引き起こ

すような光は、従来のように軟カプセル剤の割合においてのみ遮蔽されるのではなく、軟カプセル剤中で二重に遮蔽される。このことにより、ニフェジピンの光分解を効果的に防いで、ニフェジピン製剤の光に対する安定性を顕著に高めることができる。

また、本発明のニフェジピン軟カプセル剤は、服用した場合には内容積が容易に溶出されて体内に迅速に吸収されるものであり、ニフェジピンの冠血管拡張作用効果は迅速かつ確実に発現するものである。

以下に本発明を詳しく説明する。

本発明のニフェジピン軟カプセル剤は、ニフェジピンを含有する内容積とこの内容積を被包するカプセル剤皮膜とからなる。

内容積は、少なくともニフェジピン、ポリアルキレングリコールおよびポリビニルピロリドンの三成分、および着色剤を含有する。

本発明で採用されるポリアルキレングリコールは、平均分子量が200～600のものであり、

特にポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールが好ましい。具体的にはポリエチレングリコール300、400、600などが挙げられる。これらのポリアルキレングリコールは単独でまたは二種以上の混合物として使用することができる。また、ポリアルキレングリコールはニフェジピン1重量部に対して10～50重量部の範囲で配合され、好ましくは20～30重量部の範囲である。

内容液に含有されるポリビニルピロリドン、ニフェジピン軟カプセル剤の保存中にゼラチン等からなるカプセル剤皮が変化するのを防止すると共に、ポリアルキレングリコールに溶解しているニフェジピンが水中に遊離されたときに結晶として析出するのを防止することができる。かかる効果は、ニフェジピン1重量部に対してポリビニルピロリドンを0.1～5重量部の範囲で配合することにより達成できる。

本発明の特徴的な要件である内容液に含有される着色剤は、230～550nmの波長領域の光

の少なくとも一部を吸収するものであり、特に好ましくは、ニフェジピンの光分解が最も起こりやすい420nm付近を中心とする波長領域の光を吸収する着色剤である。なお、ニフェジピンの吸収スペクトルは260nmおよび350nmにピークを示す。そのような着色剤の例としては、赤色2号、3号、102号、103号、104号、105号、106号等の食用赤色色素；および黄色4号、5号等の食用黄色色素を挙げることができる。また、着色剤は一種でもよいし、あるいは複数が含有されていてもよい。ただし、本発明に用いられる着色剤は上記の食用色素に限定されるものではなく、上記波長領域の光を吸収し、経口投与用の医薬品に含有させることができるものであればいかなるものであってもよい。

着色剤は、少量で内容液中のニフェジピンの光分解を防ぐことが可能である。着色剤の種類によっても異なるが、一般に上記内容液に対して0.01～3重量部の範囲で配合されるのが好ましいが、ニフェジピンの光分解を効率良く防止するた

めには0.03～1重量部の範囲で配合されるのがより好ましい。

この内容液にはさらに、上記成分のほかにトコフェロール、ハッカ油等の抗酸化剤；グリチルリチン酸、サッカリンナトリウム等の甘味剤などの添加物が含有されていてもよい。特に、トコフェロールは内容液中においてポリアルキレングリコールの分解によって生じるホルマリンの発生を防止することができ、ホルマリンによって引き起こされるカプセル剤皮の経時的な溶解を防止する作用を有するため、内容液に含有されているのが好ましい。

本発明に用いられるカプセル剤皮の材料は、公知の軟カプセル剤に使用される材料から選ぶことができ、その例としてはゼラチン100重量部およびグリセリン30～60重量部を主成分とするものが挙げられる。このカプセル剤皮は、ニフェジピンの光分解防止の目的で、染料および不透明化剤のうちの少なくとも一方が含有されて着色および/または不透明化される。本発明のカプセル

剤皮の染料は、230～550nmの波長領域の光を吸収する公知の染料から選ぶことができ、たとえば、前記の食用色素を使用することができる。本発明において、上記内容液に含有される着色剤とカプセル剤皮に含有される染料とは、同一であってもよいし、異なってもよい。たとえば、内容液には比較的短波長の光を吸収する着色剤が含有され、一方カプセル剤皮には比較的長波長の光を吸収する赤色色素が含有されていてもよい。また本発明のカプセル剤皮に用いられる不透明化剤の例としては、二酸化チタン、炭酸カルシウム等の白色不透明化剤；および黄色酸化鉄、赤色酸化鉄、褐色酸化鉄、黒色酸化鉄等の有色不透明化剤を挙げることができる。

本発明のカプセル剤皮に用いられる染料または不透明化剤はそれぞれ一種であってもよいし、あるいは複数が含有されていてもよい。また、染料および不透明化剤は単独で含有されていてもよいし、両方が含有されていてもよい。上記染料および不透明化剤はそれぞれ、カプセル剤皮中に0

、3～5重量部の範囲で配合するのが好ましく、より好ましくは、2～1重量部の範囲である。すなわちニフェジピンの光分解防止の点から、上記のカプセル剤皮用の染料および不透明化剤の種類、組合せおよびその含有量は、内容液中の着色剤の種類、含有量などを考慮して選択使用する。

このカプセル剤皮中にはさらに、たとえばパラオキソ安息香酸エチル、パラオキソ安息香酸プロピル、ソルビン酸等の防腐剤など公知の補助剤が含まれていてもよい。

カプセル剤皮は、市法に従ってゼラチンおよびグリセリンからなる混合物に適量の水を加えて膨潤させ、これを加温溶融したものに染料および/または不透明化剤などを添加することによって調製することができる。また、本発明のニフェジピン軟カプセル剤は、前記内容液を公知の方法によって上記カプセル剤皮中に被包することによって製造することができる。

このようにして得られる本発明のニフェジピン軟カプセル剤は、長期間保存してもニフェジピン

が光分解を起こすことが殆どないため、安定に保存することができ、しかもカプセル剤皮が硬化してもろくなるようなことがないので、ニフェジピン軟カプセル剤としてその薬理効果は長期間維持し得るものである。

次に、実施例および比較例を挙げて本発明を説明する。ただし、これらの各例は本発明を制限するものではない。

【実施例1】

下記の組成からなる配合物を調製した。

ニフェジピン	50	g
ポリエチレングリコール400	1250	g
ポリビニルピロリドン	25	g
グリチルリチンK ₂	10	g
ハッカ油	2	g
トコフェロール	1	g
蒸留水	133	g

この配合物に食用色素赤色102号を、0.05、0.10、0.20および0.40重量部ずつ加えて均一な溶液とすることにより、内容液を

得た。

【比較例1】

実施例1において得られた配合物に食用色素赤色102号を加えることなく、この配合物を内容液とした。

次に、実施例1および比較例1で得られた各内容液2.0gをそれぞれ小ビーカーに分注し、強い光线下(2000ルクス)で37時間放置することにより光安定性試験を実施した。350nmの波長(ニフェジピンの光吸収のピーク波長)における吸光度を測定し、その吸光度からニフェジピンの定量値を算出した。

得られた結果を第1表に示す。なお、第1表においてニフェジピンの定量値は、光安定性試験開始時の定量値に対する比率で表示されている。

以下示す

第1表

	色素添加量(%)	定量値(%)
実施例1	0.05	57.6
	0.10	62.7
	0.20	67.9
	0.40	74.8
比較例1	0	21.4

第1表に示された結果から明らかなように、本発明に従って食用色素赤色102号が添加された内容液(実施例1)は、色素が添加されなかった内容液(比較例1)と比較して、ニフェジピンの定量値が著しく大きく、また色素の添加量の増加とともにニフェジピンの定量値は上昇する。従って、上記の結果によりニフェジピン含有量への黄色色素の添加によるニフェジピンの光安定性の増進性が確認された。

【実施例2】

実施例1において得られた配合物に食用色素赤色102号を0.20重量部加えて均一な溶液とすることにより、内容液を得た。

カプセル剤皮として、透明ゼラチンのカプセル剤皮に食用色素赤色102号が0.38重量部含有された赤色ゼラチンカプセル剤皮を用いて、溶法に従って上記内容液を被包することにより、ニフエジビン軟カプセル剤を製造した。

【実施例3】

実施例2において、カプセル剤皮として、透明ゼラチンのカプセル剤皮に二酸化チタンが1.4重量部含有された白色ゼラチンカプセル剤皮を用いること以外は、実施例2の方法と同様の操作を行なうことにより、ニフエジビン軟カプセル剤を製造した。

【比較例2】

実施例2において、カプセル剤皮として透明ゼラチンカプセル剤皮を用いること以外は、実施例2の方法と同様の操作を行なうことにより、ニフ

エジビン軟カプセル剤を製造した。

次に実施例2、3および比較例2で得られた各ニフエジビン軟カプセル剤を、けい光燈下(2000ルクス)で92時間保存することにより光安定性試験を実施した。軟カプセル剤中の内容液の50nmの波長における吸光度を測定し、その吸光度からニフエジビンの定量値を算出した。

得られた結果を第2表に示す。なお、第2表においてニフエジビンの定量値は、光安定性試験開始時の定量値に対する比率で表示されている。

第2表

	カプセル剤皮 の添加物	定量値(%)
実施例2	赤色102号	90.8
実施例3	二酸化チタン	88.3
比較例2	なし	58.2

第2表に示された結果から明らかなように、内容液に赤色102号を含有し、かつカプセル剤皮に同じ色素を含有する本発明のニフエジビン軟カプセル剤(実施例2)、および内容液に赤色102号を含有し、かつカプセル剤皮に二酸化チタン(不透明化剤)を含有する本発明のニフエジビン軟カプセル剤(実施例3)は、内容液に赤色102号を含有するもののカプセル剤皮には着色剤および不透明化剤を含有しないニフエジビン軟カプセル剤(比較例2)と比較して、ニフエジビンの光分解を顯著に防ぐことができる。従って、本発明のニフエジビン軟カプセル剤は、その光安定性において向上することが判明した。

特許出願人 日本ケミファ株式会社

代理人 弁護士 柳川 聖男

昭 61 2. 14 発行

第 6 部門(2)

正 誤 表

(昭和 61 年 2 月 14 日発行)

特 許 公 開 番 号	分 類	識別記号	個 所	誤	正
昭 59-105610	G 02 B	27/17	代理人	脱落	代理人 弁理士 柳田征史 外 1 名 ✓
昭 59-105611	G 02 B	27/17	代理人	脱落	代理人 弁理士 柳田征史 外 1 名
昭 60-250362	G 03 G	13/28	出願人名称 及び住所 (二入目) (目次共)	カシオ電子工業株式 会社 東京都新宿区西新宿 2丁目6番1号	削除